خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۷ شماره ۳ پاییز ۸۹ (۱۹۵-۱۸۳)

مقاله مروری

جنبه‌های سلولی و مولکولی مالتیپل مایلوما

سعید آبرون[۱]، نجم‌الدین ساکی[۲]

چکیده

سابقه و هدف

بیماری مالتیپل مایلوما یک ناهنجاری پلاسما سل است که تقریباً ۱۰٪ سرطان‌های خونی را شامل می‌شود و ۹۹ درصد بیماران سن بالای ۴۰ سال دارند. هدف از این مطالعه، بررسی عوامل سلولی و مولکولی شناخته شده و مؤثر در ظهور و پیشرفت این بیماری می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه با مرور بر ۱۵۰ مقاله‌ای که در سال‌های اخیر در مورد تغییرات ژنتیکی، سلول‌های استئوکلاست و استئوبلاست‌ها، کموکاین‌ها و مسیرهای پیام رسانی منتشر شده است، ۶۹ مقاله که در بیولوژی سلولی مولکولی مالتیپل مایلوما کاربرد داشته انتخاب و سعی گردیده تا به طور اجمال به ارزیابی جنبه‌های مولکولی و سلولی در مالتیپل مایلوما پرداخته شود.

یافته‌ها

ضایعات استخوانی، درد استخوان، شکستگی، عفونت مکرر، نارسایی کلیه، هایپرپروتئینمیا، آمیلوئیدوز، آنمی، افزایش سطح کلسیم یونیزه(هایپر کلسمی)، کاهش آلکالن فسفاتاز و استئوکلسین از مهم‌ترین نشانه‌های این بیماری می‌باشد که همگی به علت القاء پیام‌های خارج از کنترل سلولی به واسطه افزایش ایمنوگلوبولین‌ها و سایتوکاین‌ها و ارتباط بین سلولی حاصل می‌گردد.

نتیجه گیری

مطابق نتایج این تحقیق، در تولید و تجمع سلول‌های توموری در مغز استخوان مانند سلول‌های مایلومایی، عواملی نظیر حضور فاکتورهای مترشحه از سلول‌های مغز استخوان، عفونت‌های مزمن، ارتباط‌های بین سلولی، تجمع و وجود عناصری مثل کلسیم و آهن که غلظت آن‌ها در مغز استخوان نسبت به سرم بیشتر می‌باشد، مؤثر است.

کلمات کلیدی: مالتیپل مایلوما، استئوکلاست، استئوبلاست‌ها

تاریخ دریافت: ۸۸/۱۰/۱۶
تاریخ پذیرش: ۸۹/۳/۸

۱ـ مؤلف مسؤول: PhD خون‌شناسی ـ استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس ـ صندوق پستی: ۳۳۱-۱۴۱۵۵
۲ـ کارشناس ارشد خون‌شناسی ـ گروه علوم آزمایشگاهی و مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی ـ دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

مقدمه

اولین بیمار مبتلا به مالتیپل مایلوما توسط سُلی در سال ۱۸۴۴ شرح داده شد و اولین بار هایپرپروتئینمیا در مالتیپل مایلوما در سال ۱۹۲۸ توسط پریزویج و همکارانش نشان داده شد(۱). بیماری مالتیپل مایلوما، یک ناهنجاری مونوکلونال پلاسماسل است که تقریباً ۱۰ درصد سرطان‌های خونی را شامل می‌شود. احتمالاً این بیماری از یک اختلال کلونال تکثیر پلاسماسل به نام MGUS (Monoclonal gammopathy of undetermined significance) حاصل می‌شود که در این بیماری میزان پلاسما سل در مغز استخوان کمتر از ۱۰٪ می‌باشد. MGUS در بیش از ۳ درصد جمعیت بالای ۵۰ سال ایجاد می‌شود و به مایلوما یا بدخیمی‌های مربوطه به میزان ۱ درصد در سال تبدیل می‌گردد. تقریباً ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به MGUS ، وارد فاز مایلوما می‌شوند که در این زمان میزان پلاسما سل مغز استخوان بیش از ۱۰ درصد بوده و در موارد پیشرفته به ۸۵ درصد نیز می‌رسد(۲، ۱). سن متوسط بیماران در هنگام تشخیص، ۶۸ سال است و ۹۹ درصد بیماران سن بالای ۴۰ سال دارند، سیاه‌پوستان نسبت به سفیدپوستان، سفیدپوستان نسبت به زردپوستان و مردان نسبت به زنان بیشتر مستعد این بیماری می‌باشند(۳).

بر اساس این نوع شیوع، می‌توان نقش هورمون‌های جنسی را در وقوع این بیماری لحاظ نمود. از علایم و عوارض این بیماری می‌توان به دردهای استخوانی به خصوص استخوان‌های ستون مهره، ضایعات لیتیک استخوانی(۸۰ درصد) و شکستگی استخوان، نارسایی کلیوی به علت رسوب کلسیم، فسفر وتشکیل سنگ‌های کلیوی، آمیلوئیدوز به علت رسوب ایمونوگلوبولین در بافت‌هایی مانند کبد، کلیه و قلب ، عفونت مکرر، هایپرپروتئینمیا، آنمی، افزایش سطح کلسیم یونیزه(هایپرکلسمی) و کاهش آلکالن فسفاتاز و استئوکلسین اشاره نمود(۷-۴). از بین موارد فوق، شکستگی و ضایعات استخوانی مهم‌ترین عارضه این بیماری هستند(۸، ۷). یک نوع مایلوما گزارش شده که به دلیل عدم ترشح مونوکلونال ایمونوگلوبولین، مالتیپل مایلومای غیر ترشحی نامیده می‌شود(۹).

ناهنجاری‌های کروموزومی در ۲۰ تا ۶۰ درصد بیمارانی که تازه شناسایی شده‌اند و ۶۰ تا ۷۰ درصد بیماران با بیماری پیشرفته وجود دارد(۱۰). در این بیماران، جابه‌جایی‌ها بیشتر در ژن زنجیره سنگین ایمونوگلوبین که بر روی نوار ۳۲ بازوی q کروموزوم ۱۴قرار دارد، به قسمت‌های دیگر کروموزوم‌ها منتقل گردیده است (۱۲، ۱۱، ۶). در این جا تعدادی از این ناهنجاری‌های کروموزمی که دارای وفور بیشتری می‌باشند ذکر می گردد.

t (11;14) (q13;32) شایع‌ترین جابه‌جایی در مالتیپل مایلوما است و شیوع آن ۱۵ تا ۲۰ درصد می‌باشد. در اثر این نوع جابه‌جایی، بیان سایکلین D1 از تنظیم خارج شده و منجر به افزایش بیان سایکلین D1 می‌گردد. سایکلین D1، به طور طبیعی تسریع‌کننده روند عبور سلول از فاز G_1 به فاز S در چرخه تقسیم سلولی می‌باشد و در اثر این جابه‌جایی چرخه سلولی سرعت یافته و سلول وارد فاز تکثیر می‌گردد. از آن‌جایی که پلاسما سل، سلولی کاملاً تمایز یافته (end stage) می‌باشد پس به طور طبیعی تکثیر نخواهد داشت ولی در اثر این جابه‌جایی کروموزمی، سلول آماده تکثیر نابجا و بیماری‌زا می‌گردد(۱۴، ۱۳). بیان CD19 یا CD20 با مورفولوژی پلاسماسل‌های بالغ کوچک و جابه‌جایی t (11;14) همراه است. در سلول‌های مایلومایی، CD19 و CD20 با هم بیان نمی‌شوند و عدم بیان CD19 ، یکی از راه‌های افتراق سلول مایلوما از پلاسماسل طبیعی است. بر خلاف سلول‌های مایلومایی، در سلول‌های والدنشتروم هر دو مارکر بیان می‌شوند. سلول‌های مایلومایی $CD19^+$ یا $CD20^+$ غالباً با t (4;11) و دیپلوئیدی همراه هستند اما بر عکس بیماران با مالتیپل مایلوما، $CD19^-$ ، $CD20^-$ و $CD27^-$ غالباً دچار t (4;14) یا t (14;16) و دیپلوئیدی کمتر می‌باشند(۱۵).

t (4;14) (p16;q32) در ۱۵ درصد بیماران مالتیپل مایلوما رخ می‌دهد و با پیش‌آگهی بدی همراه است. جابه‌جایی t (4;14) منجر به تنظیم افزایشی گیرنده ۳ فاکتور رشد فیبروبلاست(FGFR3) و ژن‌های MMSET (Multiple Myeloma SET domain) می‌گردد. عنوان شده که این جابه‌جایی احتمالاً در از تنظیم خارج شدن بیان TACC3 (Transforming Acidic Coiled Coil Containing gene) ،

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

برخی ناهنجاری‌های کروموزوم ۱۳ و پیش‌آگهی بد بیماری نقش داشته باشد(۱۷، ۱۶، ۱۴). جابه جایی t (14;16) (q32.3;q23) در ۵ تا ۱۰ درصد بیماران مالتیپل مایلوما شناسایی شده است و منجر به از تنظیم خارج شدن پروتوانکوژن C-maf می‌گردد. C-maf یک فاکتور رونویسی basic zipper است که در بسیاری از فرآیندهای پایه سلولی مثلاً تولید IL-6 نقش دارد. علاوه‌براین، فاکتور رونویسی سلول T نیز به حساب می‌آید(۱۸، ۱۴).

t (6;14) (p21;q32) درگیرکننده مسیر سایکلین D3 در مایلوما بوده که اهمیت این مسیر را دو چندان ساخته است. همان طور که قبلاً آورده شد، سایکلین D1 در ۱۵ تا ۲۰ درصد بیماران مایلومایی شیوع داشته ولی شیوع جابه‌جایی t (6;14) (p21;q32)، حدوداً در ۵ درصد موارد مایلوما مشاهده شده است. این جابه‌جایی ممکن است منجر به مجاورت لوکوس زنجیره سنگین با MUM1/IRF4 (multiple myeloma oncogene 1/interferon regulatory factor 4) و افزایش بیان پروتئین گردد(۱۴).

t (9;14)(p13;q32) نیز در بیماران مایلومایی بسیار اندکی مشاهده شده است. این جابه‌جایی منجر به از تنظیم خارج شدن ژن PAX-5 در 9p13 شده و با لنفوم پلاسماسایتوئید/ماکروگلوبولینمیای والدنشتروم همراه است(۱۴).

استئوکلاست، استئوبلاست و پاتوژنز تخریب استخوان:

محیط مغز استخوان مملو از سلول‌های بنیادی و غیر بنیادی با منشاء و عملکردهای متفاوت است(۱۹). عمل ترمیم و تحلیل استخوانی به طور طبیعی به ترتیب توسط استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها صورت می‌پذیرد(۲۰). استئوکلاست‌ها که جذب کننده(تخریب کننده) استخوان هستند، سلول‌هایی بزرگ و چند هسته‌ای می‌باشند که از پیشتازهای خونساز($STRO\text{-}1^{-},CD34^{+}$) مشتق می‌شوند و شاخه‌ای از رده منوسیت/ ماکروفاژ می‌باشند(۲۲، ۲۱). به دلیل این که به طور فیزیولوژیک عمل تحلیل استخوانی منسوب به استئوکلاست است، بیشترین مطالعه‌ها بر روی مسیرهای فعال‌سازی و فاکتورهای محتمل در فعال شدن آن‌ها یا متمایز شدن متمرکز شده است(۲۷-۲۳، ۴).

استئوکلاست‌ها از سلول‌های بنیادی خونساز تحت تاثیر فاکتورهای متعدد، ابتدا وارد رده میلوئیدی شده و سپس به رده منوئیدی تبدیل می‌شوند و در نهایت استئوکلاست می‌گردند(۲۸، ۱۹). مطالعه‌هایی که بر روی تمایز استئوکلاست‌ها انجام شده، غالباً بر تسریع و افزایش پیش‌سازهای استئوکلاستی به استئوکلاست صورت گرفته است(۳۰، ۲۹، ۲۵،). RANK ، CD44 ، ADAM12 ، CD9 و DC-STAMP شش پذیرنده غشا گذر می‌باشند که بر روی سلول‌های دندریتیک مشخص شده‌اند و به وسیله استئوکلاست‌ها(نه ماکروفاژها) بسیار بیان می‌شوند(۴). مارکرهای اختصاصی استئوکلاستی CD51 ، CD54 ، CD68 ، TRAP(5b) و ماتریکس متالوپروتئاز MMP-9 هستند(۳۱، ۸). از دیگر ویژگی‌های استئوکلاست‌ها عبارت از حضور پذیرنده‌های ویترونکتین، کاتپسین K ، واکئولار ATPase و کانال‌های Chlorid-7 می‌باشد. ترکیبی از این ویژگی‌ها، استئوکلاست‌ها را مجهز به عملکرد منحصر به فرد جذب(تحلیل) استخوانی می‌کند(۲۸، ۷). استئوبلاست‌ها شکل‌دهنده استخوان بوده و از نظر ایمونوفنوتایپ، $CD34^{-}$ و $STRO\text{-}1^{+}$ هستند که از پیش‌سازهای استئوبلاست مشتق می‌شوند و در ارتباط نزدیک با سلول‌های استرومال می‌باشند. استئوکلاست‌ها فاکتورهای رشد خونساز از قبیل M-CSF (فاکتور محرک کلونی ماکروفاژ)، G-CSF (فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت) و GM-CSF ، IL-1 و IL-6 را ترشح می‌کنند و موادی نظیر b-FGF ، Bone morphogenetic protein 2-(BMP) و VEGF1 رشد این سلول‌ها را تسریع می‌بخشند(۳۸ – ۳۲). استئوبلاست‌ها فاکتورهای مهار کننده چرخه سلول خونساز مانند TGF-β را ترشح می‌کنند(۴۱-۳۹).

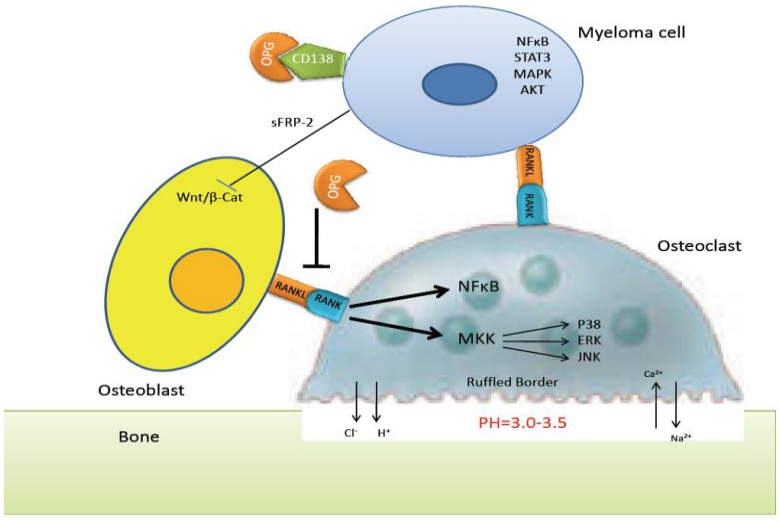
در مالتیپل مایلوما، تعادل بین استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها از بین رفته و استئولیز آشکاری وجود دارد که منجر به تخریب استخوانی در ۹۰٪ بیماران می‌گردد(۲۰). امروزه مهم‌ترین تنظیم کننده‌های بازسازی و ترمیم استخوان را سیستم OPG/RANKL/RANK عنوان می کنند(۸). کاهش سطح OPG (Ostoprotegrin) و افزایش نسبت RANKL به OPG ، منجر به فعال شدن

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

استئوکلاست‌ها و تخریب استخوانی می‌گردد(۴۲). اخیراً سه گروه اصلی از فاکتورها به عنوان القاکننده‌های اصلی استئوکلاست‌ها شامل RANKL (receptor activator of nuclear factor ligand) ، MIP-1α&β (chemokines macrophage inflammatory protein) و SDF-1α (Stromal derived factor - 1α) در مالتیپل مایلوما شناخته شده‌اند(۴۲).

میزان IL-6 و گیرنده اختصاصی آن CD126 در سرم بیماران مبتلا به مالتیپل مایلومایی افزایش نشان می‌دهد.-IL 6 توسط سلول‌های استرومال مغز استخوان تولید می‌شود و یک فاکتور رشد برای استئوکلاست‌ها و سلول‌های مایلومایی به حساب می‌آید که هم تکثیر آن‌ها را القا می‌سازد و هم مانع آپوپتوز در این سلول‌ها می‌گردد . اثر عمده IL-6 افزایش پیش‌سازهای استئوکلاستی در مغز استخوان است(۳۰، ۲). نشان داده شده که تعداد و فعالیت استئوبلاست‌ها در سطوح مجاور سلول‌های مایلومایی کاهش داشته است. مسیر Wnt ، مسیر پیام‌رسانی اصلی در استئوبلاست‌ها می‌باشد و سرکوب پیام‌رسانی Wnt ، منجر به کاهش عملکرد استئوبلاست‌ها می‌گردد(۴۲).

در مطالعه‌ای نشان داده شده که سلول‌های بنیادی مزانشیمال مغز استخوان نیز در بیماران مالتیپل مایلومایی دچار ناهنجاری هستند(۴۳). ناتوانی استئوبلاست‌ها در ترمیم ضایعات می‌تواند در نتیجه مکانیسم‌های القا شده به وسیله پلاسماسل‌های بدخیم باشد مثلاً سیتوتوکسیسیته مستقیم ضد استئوبلاست‌ها به وسیله Fas-L و پذیرنده TNF بیان شده به وسیله سلول‌های مایلومایی، آپوپتوزیس را در آن‌ها القا می‌سازد(۴). RANKL در سطح استئوبلاست‌ها و سلول‌های استرومال مغز استخوان بیان می‌شود و برهمکنش بین RANKL و رسپتور آن RANK (که برسطح استئوکلاست ها بیان می‌شود)، تشکیل استئوکلاست‌ها و تحلیل استخوانی را تحریک می‌کند. OPG یک رسپتور محلول است که توسط سلول‌های استرومال مغز استخوان و استئوبلاست‌ها ترشح می‌شود و به RANKL متصل شده و از اتصال آن به RANK ، ممانعت به عمل می‌آورد. برهمکنش بین RANKL با RANK برای تشکیل و فعالیت استئوکلاست‌ها مهم است و مهار توسط OPG ، منجر به مهار تحلیل استخوان می‌گردد(شکل ۱)(۲۷).



شکل ۱: نمایی از برهمکنش سلولی در مغز استخوان بیماران مالتیپل مایلومایی. به طور طبیعی RANK توسط استئوکلاست‌ها و لیگاند آن یعنی RANKL به وسیله استئوبلاست‌ها عرضه می‌گردند.این اتصال منجر به فعال‌سازی برخی مسیرهای پیام‌رسانی در سلول‌های مورد نظر می‌شود.استئوپتروگرین(OPG) به صورت اتوکرین توسط استئوبلاست‌ها ترشح می‌شود و به RANKL متصل می‌گردد و بدین صورت از اتصال بیشتر RANK به RANKL ممانعت می‌کند. سلول‌های مایلومایی با بیان RANKL و اتصال به RANK و با حذف OPG محیط(به واسطه بیان پذیرنده مخرب آن یعنی CD138) در فعال شدن بیشتر استئوکلاست‌ها نقش دارند و از طرف دیگر با بیان برخی فاکتورهای مهارکننده از قبیل sFRP-2 ، مسیر پیام‌رسانی Wnt/β-Cat را در استئوبلاست‌ها مهار می‌نمایند.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

مطالعه‌های پاتوژنیک جدید بر روی سلول‌های مایلوما نشان می‌دهد که پلاسما سل‌های بدخیم، توانایی تمایز به سلول‌های شبه استئوکلاست فعال در ریز محیط مغز استخوان را دارند و مستقیماً در تحلیل استخوان شرکت می‌کنند(۴). عنوان می‌شود که مالتیپل مایلوما، آپوپتوزیس استئوبلاست‌ها را با در معرض قرار دادن مداوم آن‌ها در کنار غلظت بالای TNFα ، INFγ ، IL-1β ، IL-6 و مولکول‌های ICAM1/LFA1 انجام می‌دهد(۲۰).

هایپر کلسمی:

در بیماران مایلومایی، علت اصلی هایپرکلسمی، گسترش تومورهای القاکننده تخریب استخوانی است. این پدیده عمدتاً به سبب افزایش تحلیل استخوانی به وسیله سیتوکین‌های بالقوه‌ای که توسط سلول‌های مایلومایی (موجود در BM) ترشح یا بیان می‌شوند یا توسط دیگر سلول‌های ریز محیط افزایش بیان دارند، اعمال می‌شود. هایپرکلسمی شایع‌ترین یافته در آن دسته بیماران مایلومایی است که حجم تومور بزرگتری دارند. بیماران با هایپرکلسمی به علت مایلوما برخلاف بیماران با هایپرکلسمی هموارل، به سبب تومورهای توپر، معمولاً به درمان با کورتیکواستروئیدها به سرعت پاسخ می‌دهند که این امر می‌تواند سرکوب سریع رشد تومورهای مایلومایی توسط دارو باشد(۲۴).

سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها و اینترلوکین ها :

مغز استخوان به علت دارا بودن فاکتورهای مناسب، نه تنها محیطی مناسب جهت رشد و تکثیر سلول‌های مایلومایی و دیگر بدخیمی‌های هماتوپوئتیک می‌باشد بلکه برای بسیاری از تومورهای توپر مانند سرطان‌های سینه و پروستات نیز شرایط رشد را فراهم می‌سازد(۲۰). سلول‌های مایلومایی، سیتوکین‌های رگ‌زای بالقوه‌ای شامل VEGF، bFGF، HGF، آنژیوپوئتین و استئوپونتین ترشح می‌کنند و این دلیل افزایش دانسیته عروق ریز مغز استخوان در این بیماران است(۴۴، ۲۰).

رده‌های سلول مایلومایی سطح بالایی از پذیرنده‌های کموکاین مثل CXCR3، CXCR4، CCR1، CCR5 و CCR6 را بیان می‌کنند(۲۵). سلول‌های مایلومایی پروتئین SDF1-α و رسپتور آن CXCR4 را در سطوح مختلف بیان می‌نمایند(۴۵). رشد سلول‌های مایلومایی به واسطه ترشح اتوکرین و پاراکرین IL-6 واسطه‌گری می‌شود و تولید IL-6 از سلول‌های مایلومایی به وسیله IL-1 یا تحریک CD40 افزایش می‌یابد و منجر به تسریع اتوکرین رشد می‌شود . IL-6 بر روی سلول‌های مایلومایی اثرات آنتی‌آپوپتوتیک دارد و بدین طریق بقا و تکثیر سلول‌های مایلومایی را افزایش می دهد(۴۶). تولید پاراکرین IL-6 توسط سلول‌های استرومال مغز استخوان می‌باشد که پس از تولید، به سلول‌ها مایلومایی متصل گردیده و القای پیام می‌نماید. IL-6 یک فاکتور استئوکلاستوژنیک بالقوه برای پیشسازهای استئوکلاستی است(۲۵).

سلول‌های مایلومایی اولیه گرفته شده از بیماران مایلومایی هتروژن هستند و حداقل ۵ زیر جمعیت مختلف از نظر فنوتیپی تعیین شده اند:

۱- $MPC\text{-}1^{-}\ CD45^{+}\ CD49e^{-}$ (immature)

۲- $MPC\text{-}1^{-}\ CD45^{-}\ CD49e^{-}$ (immature)

۳- $MPC\text{-}1^{+}\ CD45^{-}\ CD49e^{-}$ (intermediate)

۴- $MPC\text{-}1^{+}\ CD45^{+}\ CD49e^{-}$ (intermediate)

۵- $MPC\text{-}1^{+}\ CD45^{+}\ CD49e^{+}$ (mature)

در میان این سلول‌ها، تنها سلول‌های مایلومایی $MPC\text{-}1^{-}\ CD45^{+}\ CD49e^{-}$ نابالغ می‌توانند مستقیماً در پاسخ به IL-6 تکثیر یابند و بقیه نمی‌توانند(۴۷). IL-6 و IGF-1 فاکتورهای اصلی رشد مایلومایی هستند و rIL-6 ، HGF و HB-EGF ، بقای رده‌های انسانی سلول مایلومایی را وابسته به حضور لوپ IGF-1 اتوکرین واسطه‌گری می‌کنند در صورتی که فعالیت APRIL نوترکیب این گونه نیست(۴۸). پذیرنده‌های IGF-1 توسط IL-6 فسفریله می‌شوند و همکاری IL-6 و IGF-1 با هم نقش مهمی در رشد و بقای رده سلول‌های مایلومایی و سلول‌های حاصله از بیماران دارند(۴۶).

مدارک علمی عنوان می‌کند که IL-3 نقش مهمی در تنظیم تشکیل و ساخت استخوان در بیماری مالتیپل مایلوما بازی می‌کند. پلاسمای مغز استخوان حاصل از بیماران مایلومایی، تمایز استئوبلاست را مهار می‌کند و این اثر را

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

می‌توان با استفاده از آنتی‌بادی خنثی کننده IL-3 مهار نمود(۲۷). فاکتور رشد هپاتوسیت توسط سلول‌های مایلومایی تولید می‌شود و در سرم بیماران مبتلا به مالتیپل مایلوما افزایش می‌یابد و سطح HGF با پروگنوز بدی همراه است. غلظت سرمی این فاکتور نسبت عکسی با سطح آلکالین فسفاتاز استخوانی در این بیماران دارد و بیان‌کننده نقش HGF در بیماری استخوانی مایلوما است. در تایید این گفته، مشخص شده که فاکتور رشد هپاتوسیت در مهار استئوبلاستوژنزیس القا شده به واسطه BMP و علاوه بر این بیان فاکتورهای رونویسی Runx1 و Osterix (عمدتاً با مهار تردد از سیتوپلاسم به هسته SMADs) نقش دارد(۲۷). گزارش شده که DKK1 (Dickkopf) ، تشکیل استئوکلاست و تحلیل استخوانی در آزمایشگاه را افزایش می‌دهد و تجویز سیستمیک آنتی‌بادی‌های ضد DKK1 ، تشکیل استئوکلاست را در بدن مدل‌های موشی بیماری مالتیپل مایلوما مهار می‌سازد(۲۴).

پلاسماسل‌های مایلومایی، مهارکننده پیام‌رسانی Wnt یعنی DKK1 را ترشح می کنند(۲۳). پلاسما سل‌های مغزاستخوان بیماران مایلومایی، VEGF را بیان می‌کنند در حالی که VEGFR-1 و VEGFR-2 به طور قابل ملاحظه‌ای در BMSC ها افزایش می‌یابند که عنوان می‌کند مسیر پاراکرین واسطه‌گری شده توسط سلول‌های استرومال VEGF فعال شده و ترشح IL-6 در کنار آن‌ها متعاقباً فعال شدن پلاسماسل‌ها را منجر می‌شود. در مالتیپل مایلومای فعال، مشاهده شده که ایزوفرم VEGF-A به وسیله پلاسماسل‌ها تولید می‌شود و افزایش بیان VEGFR-2 را به وسیله ریز عروق مغز استخوان VEGFR-1 توسط دیگر سلول‌های استرومال، ترشح VEGF-C و VEGF-D به وسیله سلول‌های استرومال شاهد هستیم(۴۹). IL-8 مستقیماً تمایز سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی انسان را به سمت استئوکلاست تحریک می‌کند. از آن جایی که بیان ناهنجار CD28 بر روی سلول‌های مایلوما با متاستاز ارتباط دارد، این امکان هست که IL-8 نقشی را در متاستازیس مایلوما داشته باشد(۲۵). IL-6 (فاکتور رشد اصلی مایلوما) می‌تواند تولید MCP-1 را در مالتیپل مایلوما افزایش دهد(۲۵).

مارکرهای سطحی:

CD19 به همراه(CD81)TAPA-1 ،Leu13، CR2 (CD21) یک کمپلکس انتقال پیام را تشکیل می‌دهد(۵۰). همان طور که قبلاً ذکر گردید، فقدان CD19 در تقریباً تمام بیماران مایلومایی مشاهده می شود و به عنوان یک شاخص بدخیمی پلاسماسل شناخته می‌گردد. پلاسما سل طبیعی مقداری بیان CD19 دارد(ضعیف‌تر از سلول‌های B) اما یک زیر جمعیت ممکن است که فاقد بیان CD19 باشد(۱۵). مطالعه‌های انجام شده نشان داده است که تکثیر رده های سلولی مایلومایی بیان کننده CD19 ، در *In vitro* کاهش داشته است. بنابراین در مالتیپل مایلوما این امکان وجود دارد که CD19 یک سرکوب‌کننده تومور باشد(۵۱). CD27 یک شاخص خاطره‌ای است که بیان آن به سلول‌های مرکز ژرمینال، سلول‌های خاطره‌ای و پلاسماسل‌ها محدود است. مطالعه‌های بیان ژنی بر روی پلاسماسل‌های نرمال و سلول‌های مایلومایی، CD27 را به عنوان یکی از شاخص‌ترین ژن‌های از دست رونده در سلول‌های مایلومایی نشان می‌دهد. اگر چه نیمی از مالتیپل مایلوما CD27 را نشان می‌دهند و بیان آن با پیش‌آگهی بهتری همراه است. بیان CD27 با پیشرفت بیماری از دست می‌رود(۱۵). CD28 یک شاخص اختصاصی سلول T است که نابه‌جا توسط عمده سلول‌های مایلوما بیان می‌شود و این در حالی است که CD28 توسط پلاسماسل‌های نرمال بیان نمی‌شود. سلول‌های مایلومایی یکی از کمک پذیرنده‌های CD28 یعنی CD86 (نه CD80) را بیان می‌کنند(۱۵). CD33 سلول‌های مایلومایی تهیه شده از ۱۰ درصد موارد مالتیپل مایلوما، CD33 را که یک مارکر میلوئیدی است بیان می‌کنند. علاوه بر این سلول‌ها مورفولوژی منوسایتوئید با هسته پیچ خورده دارند. IL-6 بیان CD33 را در بعضی و نه تمام سلول‌های مایلومایی در مغز استخوان تنظیم می‌کند. افزایش غلظت IL-6 بیان CD33 را بر روی سطح سلول‌های مایلومایی کاهش می‌دهد. IL-6 فعال شدن MYC را القا می‌سازد، اتصال اختصاصی MYC به ناحیه پروموتور ژن CEBPA و سرکوب بیان ژن CEBPA ، منجر به تنظیم کاهشی بیان ژن CD33 می‌گردد. پیام القا شده توسط IL-6 ، مسیرهای

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

STAT3 و MAPK را فعال می‌سازد، STAT3 (نه مسیر MAPK) مسؤول کاهش بیان CD33 توسط IL-6 می‌باشد(۵۲). نشان داده شده که وجود هیالورونان (HA) در محیط، بقا و تکثیر سلول‌های مایلومایی را افزایش می‌دهد و می‌توان علت آن را برهمکنش HA با رسپتور HA (CD44) بر روی سلول‌های مایلومایی دانست(۲۰). مدارکی وجود دارد که CD44 به OPN نیز متصل می‌شود(۵۳). بیان CD45 بر روی سلول‌های مایلومایی انسان ، روی سلول‌های مایلومایی نابالغ و نه بالغ گزارش شده است. اگر چه مولکول CD45 بروی سطح تمام سلول‌های خونساز و پلاسماسل‌ها بیان می‌شود، اما نشان داده شده که بیان آن بر روی سلول‌های مایلومای اولیه و رده‌های سلولی کاملاً متغیر است. عنوان می‌شود که بیشتر سلول‌های مایلومایی، CD45 را بیان نمی‌کنند بلکه مقدار کمی سلول نابالغ $MCP\text{-}1^-$ و مقداری سلول $MCP\text{-}1^+$ این مارکر را بیان می‌کنند. در محیط فاقد IL-6 ، سلول‌های مایلومایی $MCP\text{-}1^-$ و $CD45^-$ نسبت به سلول‌های $MCP\text{-}1^-$ و $CD45^-$ سریع‌تر دچار آپوپتوز می‌شوند که عنوان می‌کند سلول‌های مایلومایی $MCP\text{-}1^-$ و $CD45^-$ ، نیازمند IL-6 هستند(۵۴). درگیر شدن پذیرنده آنتی‌ژن سلول B (BCR) با آنتی‌بادی‌های ضد IgM ، منجر به فراخوانی و فعال شدن خانواده Src یعنی Lyn ، Fyn و Blk می‌گردد. تکثیر سلول‌های B فاقد CD45 در پاسخ به تحریک آنتی IgM صورت نمی‌گیرد و بلوغ سلول T در تیموس موش دچار نقصان CD45 ، دارای اختلال است. این نقص‌ها در لنفوسیت‌ها به علت ناتوانی در فعال کردن PTKs خانواده Src است(۵۵). اگرچه مولکول CD45 بر روی پلاسماسل‌ها و سلول‌های B بیان می‌شود اما بیشتر سلول‌های مایلومایی آن را از دست می‌دهند. علاوه بر این سلول‌های مایلومایی بیان کننده CD45، CD45RO را و نه CD45RA را بیان می‌کنند در صورتی که پلاسماسل‌ها CD45RA را بیان می‌کنند نه CD45RO را (۵۴). مولکول‌های چسبندگی سلولی (CD56، CD54، CD29, CD18) توسط پلاسماسل‌های مایلومایی بیان می‌شوند(۵۶). در سلول‌های خونساز انسان، بیان CD138 به پلاسماسل‌ها و سلول‌های مایلومایی محدود است. پلاسماسل‌های آپوپتوتیک نرمال و بدخیم، بیان این مولکول را از دست می‌دهند. تمام پلاسماسل‌های بدخیم و نرمال، CD138 و CD38 را بیان می‌کنند. برخی از رده‌های سلولی مشتق از بیماران مایلومایی، سلول‌های رده مایلوما نیستند بلکه رده‌های سلول B ترانسفورم شده به وسیله EBV می‌باشند(۱۵). CD138 یک رسپتور با میل کم برای bFGF می‌باشد و تعدیل‌کننده رشد سلولی و بقای سلول‌های مایلومایی است که به میزان بالایی توسط سلول‌های مایلومایی بیان می‌شود(۴۵، ۴۴). هپاران‌از رها شدن(CD138)syndecan-1 هپاران سولفات پروتئوگلیکان را از سطح سلول‌های سرطانی افزایش می‌دهد . این عمل از طریق افزایش فسفریلاسیون ERK به واسطه هپاراناز انجام می‌شود که منجر به افزایش بیان MMP-9 (عامل رها شدن syndecan-1) می‌شود. افزایش رها شدن syndecan-1 از نظر بیولوژیکی مهم است چرا که پروتئوگلیکان رها شده، فعال باقی می‌ماند و می‌تواند عملکردهای وسیعی از قبیل رشد تومور و متاستاز، تجمع کموکاین‌ها و عبور و مرور لوکوسیت‌ها را تحت تاثیر قرار دهد. بنابراین تغییر در میزان syndecan-1 رها شده از سطح سلول، در محیط اثرات پاتولوژیک مهمی دارد(۵۷). ارزیابی CD138 دقیق‌ترین روش در سنجش پلاسماسل‌های مغز استخوان می‌باشد(۵۸). CD221 پذیرنده فاکتور رشد انسولین یک یا IGF-1R نام دارد. عنوان شده که فقدان CD27 یا CD45 یا افزایش بیان CD221 با پیش‌آگهی بدی همراه است. IGF-1R (CD221) در سلول‌های مایلومایی هنگام مقایسه با پلاسماسل‌های طبیعی و ری اکتیو، به طور نابه‌جا بیان می‌شود. بیماران با سطح بیان بالای IGF-1R ، بقای کوتاه‌تری دارند. افزایش بیان CD221 با t (4;14) و فقدان بیان CD45 همراه است(۱۵). عنوان شده که IGF-1 یک فاکتور رشد و بقای مهم در مالتیپل مایلوما است (۵۹).

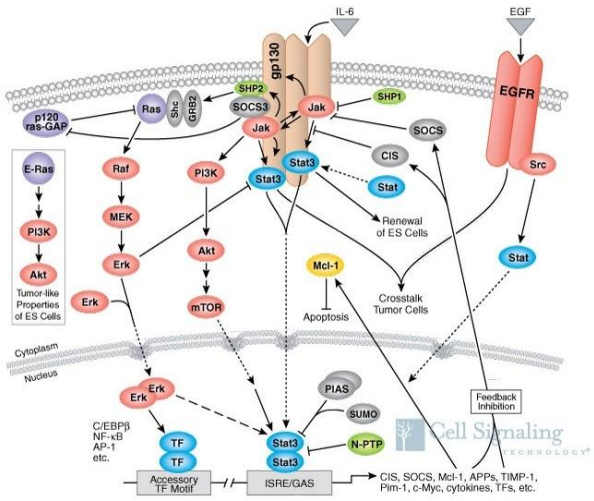
مسیرهای پیام رسانی، موثر در بقای سلول های مایلومایی:

از مسیرها یا مدیاتورهای مرکزی که در تکثیر و بقای سلول‌های مایلومایی نقش دارند، می‌توان به NF-kB, Wnt, PI3-K/AKT Ras/ MAPK , Jak/ STAT , Noch اشاره نمود. همانند Ras / MAPK ، مسیر PI3-K / Akt نیز احتمالاً

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

توسط سیتوکین‌های متعدد که اغلب آن‌ها فاکتورهای رشد سلولی بوده و از مغز استخوان مشتق می‌گردند، فعال می‌شود(شکل ۲)(۱۲). پیام‌دهی Wnt به عنوان یک تنظیم کننده B لنفوپوئزیس زودرس عمل می‌کند(۶۰). مسیر پیام‌رسانی Wnt نقش مهمی در تنظیم توده استخوان ایفا می‌کند(۲۷). عمده سلول‌های مایلومایی، Wnt3 را بیان می‌کنند که مسیر Wnt3/ RhoA/ ROCK را در سلول‌های استرومال مغز استخوان فعال می‌نماید. در مقابل هم نشان داده شده که این مسیر بر روی سلول‌های مالتیپل مایلوما چسبنده اثر آنتی‌آپوپتوتیک دارد(۲۰). همان طور که عنوان شد مسیر Wnt ، مسیر پیام‌رسانی اصلی در استئوبلاست‌ها می‌باشد و سرکوب پیام‌رسانی Wnt منجر به کاهش عملکرد استئوبلاست‌ها می‌گردد(۴۲). مسیر Wnt نقش مهمی در حفظ نوسازی سلول‌های بنیادی بازی می‌کند(۶۱). ۲۵ (OH)2D3 و ۱ و کلسیم در تعدیل رشد سلولی دخیل هستند چرا که مسیرهای پیام‌رسانی فعال شده از طریق VDR (Vitamin D Receptor) و CaR (Calcium – Sending Receptor) بر مسیر Wnt تاثیر می‌گذارند. فعال شدن CaR منجر به مهار مسیر Wnt/β-catenin می‌شود. مطالعه‌ها نشان می‌دهد که ۲۵ (OH)2D3 و ۱، مهارگر رشد و تسریع‌کننده تمایز سلول‌های کارسینوما و آدنومای کولون انسانی از طریق مهار تنظیم افزایشی بیان سایکلین D1 (عنصر کلیدی در چرخه سلولی) می‌باشد(۶۲). از آنجایی که فعال شدن مسیر Wnt با تومورژنزیس انواع سلول‌ها همراه است اما مشاهده شده که مسیر پیام‌رسانی Wnt در رشد سلول‌های مایلومایی نقشی ندارد بلکه تجویز Wnt3a ، تخریب استخوانی و رشد تومور مایلومایی را در بدن مهار می‌سازد. پلاسماسل‌های مایلومایی مهارکننده پیام‌رسانی Wnt یعنی DKK1 را ترشح می‌کنند(۲۳). ترشح فاکتورهای مهارکننده Wnt (مثلاً sFRP-2) توسط سلول‌های مایلومایی، یکی از عوامل بیماری استخوانی مایلوما می‌باشد و همان طور که عنوان شد، مسیر پیام‌رسانی Wnt تکثیر، بقا و نیمه عمر عملکردی استئوبلاست‌ها را تنظیم می‌کند و تنظیم کاهشی Wnt منجر به القای آپوپتوزیس در این سلول‌ها می‌شود(۶۴، ۶۳).

مسیر پیام‌رسانی Wnt/Ca^{2+} مسیر دیگری است که از طریق اتصال برخی Wntها و پذیرنده‌های اختصاصی آن، Fz فعال می‌شود و می‌تواند رهاسازی Ca^{2+} از طریق ER را (وابسته به Gپروتئین) تحریک کند. کلسیم رها شده و تجمع درون سلولی آن پروتئین‌های حساس به Ca^{2+} بسیاری را فعال می‌سازد که شامل پروتئین کیناز C و CamKII (Calcium / Calmodulin – dependent Kinase) می‌باشند(۶۵). به نظر می‌رسد مسیر پیام‌رسانی Notch به شدت عملکرد سلول‌های مایلومایی و سلول‌های استرومال مغز استخوان را تحت تاثیر قرار می‌دهد. سلول‌های مایلومایی، رسپتورهای Notch-1 ، Notch-2 و لیگاندهای Jagged-1 و Jagged-2 و سلول‌های استرومال مغز استخوان Notch-1 و لیگاند Jagged-1 را بیان می‌کنند و به دنبال برهمکنش این دو سلول، مسیر پیام‌رسانی Notch در سلول‌های مایلومایی و استرومال مغز استخوان فعال می‌شود(۲۰). XIAP یک مهارکننده درون‌زاد بالقوه کاسپاز و یک فاکتور کلیدی در کنترل مراحل اولیه آپوپتوزیس در سلول‌های سرطانی است. نتایج نشان داده است که سلول‌های مایلومایی سطح بالایی از پروتئین XIAP را بیان می‌کنند(۶۶).



شکل ۲: فعال شدن مسیرهای Jak/STAT و MAPK توسط اینترلوکین۶ (۶۷).

کمپلکس پذیرنده IL-6 از IL-6Rα و(gp130) IL-6Rβ تشکیل شده است. از آنجایی که رسپتور آلفا توانایی القای سیگنال را ندارد، gp130 عامل انتقال پیام می‌باشد. به دنبال

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

اتصال IL-6 به IL-6Rα ،gp130 تشکیل دایمر می‌دهد و سپس تیروزین کینازهای JAK1 یا Tyk2 فعال می‌شوند. JAKs فعال شده، ۶ جایگاه (residues) تیروزین موجود در ناحیه سیتوپلاسمیک gp130 را فسفریله می‌کند که این عمل منجر به فراخوانی STAT3 می‌گردد که جایگاه‌های تیروزین آن نیز به وسیله JAKs فسفریله می‌گردد. STAT3 فسفریله شده تشکیل دایمر می‌دهد و به هسته منتقل می‌شود(مسیر JAK-STAT). دیگر مسیر مهم انتقال پیام توسط gp130 ، مسیر Ras-MAPK است. IL-6 ، فعال شدن و تشکیل کمپلکس Shc و Grb2 را القا می‌سازد که با Sos1 برهمکنش می‌کنند و منجر به فعال شدن Ras می‌گردد. پس از آن دیگر پیام‌های حد واسط مسیر پیام‌رسانی Ras نظیر Raf-1 و MAPK فعال می‌شوند(۵۴).

فاکتورهای رونویسی در مالتیپل مایلوما:

Runx2 یک فاکتور رونویسی است که تشکیل و تمایز استئوبلاست‌ها را از سلول‌های مزانشیمال تسریع می‌بخشد. سلول‌های مایلومایی، فعالیت Runx2 را مهار می‌سازند و تمایز استئوبلاست‌ها را از پیش‌سازهایشان از دو طریق؛ اول بر هم کنش سلول- سلول و دوم IL-7 کاهش می‌دهند. در تاثیر نقش Runx2 در پاتوفیزیولوژی بیماری استخوانی مایلوما، می‌توان عنوان کرد که کاهش قابل ملاحظه نسبت استئوبلاست‌هایی که از نظر Runx2 فعال هستند در بیماران مالتیپل مایلومایی با علایم استئولیتیک استخوانی، در مقایسه با بیماران بدون ضایعات استخوانی دیده شده است(۲۷). گزارش شده که مسیر Wnt منجر به تسریع استئوژنزیس از طریق تحریک مستقیم بیان ژن Runx2 می‌گردد. به نظر می‌رسد اثر مهاری سلول‌های مایلومایی بر روی تمایز استئوبلاست‌ها، از طریق مهار فعالیت Runx2 در سلول‌های بنیادی مزانشیمال انسانی و پیشتازهای استئوبلاستی می‌باشد(۶۸). تکامل لنفوسیت‌های B توسط دو پروتئین هسته‌ای به نام EBF (early Bcell factor) و pax5 تنظیم می‌گردد. سلول‌های CD19+ B و پلاسماسل‌ها، هر دو CD19 و pax-5 mRNA را بیان می‌کنند(۵۰). فاکتور رونویسی BSAP که توسط ژن Pax-5 کد می‌شود، نقش مهمی در بیان ژن CD19 دارد. ژن Pax-5 به خانواده paired box containing genes تعلق دارد و ژن‌های Pax در پستانداران در مورفوژنزیس نقش دارند. در موش فاقد Pax-5/BSAP ، تکامل سلول B در مرحله pro-B و بدون بیان CD19 متوقف می‌شود. نه CD19 و نه mRNA و پروتئین Pax-5 در سلول های مایلومایی و رده‌های سلول مایلومایی شناسایی نمی‌شوند، در صورتی که پلاسماسل‌های طبیعی آن‌ها را بیان می‌کنند. این شواهد عنوان می‌کند که تغییر در بیان Pax-5 ، مسؤول از دست دادن بیان CD19 در سلول‌های مایلومایی انسان است(۵۱).

بحث

از آن جا که تحلیل استخوان به طور فیزیولوژیک عمل اصلی استئوکلاست‌ها می‌باشد و استئوکلاست‌ها سلول‌هایی چند هسته‌ای با نیمه عمر کوتاهی هستند، با عنوان کردن این که سلول‌های مایلومایی فعالیت استئوکلاست‌ها را افزایش می‌دهند، نمی‌توان تمام فرآیند تخریب استخوان را به استئوکلاست‌های این بیماران نسبت داد چرا که این سلول‌ها تنها درصد کوچکی از سلول‌های مغز استخوان را تشکیل می‌دهند و چنین تخریب فزاینده و وسیع استخوان که طی چندین سال(۴۰ سال) ساخته و متراکم شده است، بعید به نظر می‌رسد(۶۹، ۴۵).

بنابراین می‌بایست به دنبال سایر عواملی که زمینه‌ساز این تخریب هستند باشیم. به عنوان مثال می‌توان افزایش فاکتورهای خاصی که تمایز سلول‌های بنیادی خونساز را به سمت استئوکلاست سوق می‌دهند، جابه‌جایی کروموزومی منجر به تغییر فعالیت برخی سلول‌ها، عفونت منجر به نامیرا شدن پلاسماسل‌ها در این بیماران و ترشح فاکتورهای التهابی در جهت تخریب مغز استخوان و یا هر گونه عاملی که باعث به هم خوردن تعادل بین استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها می‌شود یا مجموعه‌ای از این علت‌ها را مؤثر دانست. ارزیابی مسیرهای پیام‌رسانی دخیل در فعالیت بیش از اندازه یا کاهش و سرکوب برخی سلول‌ها در این بیماران می‌تواند در انتخاب و ساخت داروها و شیوه‌های درمانی مناسب، مفید واقع شود. مثلاً با وجودی که مسیر Wnt عامل اصلی بقای سلول‌های استئوبلاستی می‌باشد اما اثری بر فعالیت سلول‌های

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

مایلومایی(شاید هم اثر مهاری داشته باشد) ندارد و از آنجایی که افزایش سطح کلسیم محیط و اتصال به پذیرنده کلسیم و فعال شدن مسیر مربوطه منجر به مهار Wnt می‌شود، می‌توان این گونه نتیجه گرفت که علت تخریب استخوانی چه به سبب سلول‌های مایلومایی و چه به علت افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها باشد، منجر به سرکوب استئوبلاست‌های مستقر در مغز استخوان می‌گردد. حال می‌بایست مسیرها و اثرات کلسیم بر فعالیت تک تک سلول‌های مستقر در مغز استخوان این بیماران (پلاسماسل‌های مایلومایی، استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها و پیش‌سازهای استئوکلاستی) را بیشتر مورد بررسی قرار داد. چه بسا کاهش ویتامین D دریافتی در این بیماران مسن عاملی مستعد کننده این افراد باشد.

نتیجه‌گیری

در این تحقیق، علت تجمع سلول‌های توموری مثل سلول‌های مایلومایی در مغز استخوان را علاوه بر حضور فاکتورهای مترشحه از سلول‌های مغز استخوان، تجمع و وجود عناصری مثل کلسیم و آهن که غلظت آن‌ها در مغز استخوان بیشتر است عنوان می‌داریم. امید است محققین ارجمند با تحقیقات خود نکات ناشناخته این بیماری را معرفی نموده و گام مؤثری در درمان بیماران مبتلا به مالتیپل مایلوما برداشته گردد.

References :

1- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. Blood 2008; 111(6): 2962-72.
2- San Miguel JF, Gutiérrez NC, Mateo G, Orfao A. Conventional diagnostics in multiple myeloma. Eur J Cancer 2006; 42(11): 1510-9.
3- Cook R. Introduction: multiple myeloma. J Manag Care Pharm 2008; 14(7 Suppl): 4-6.
4- Silvestris F, Ciavarella S, De Matteo M, Tucci M, Dammacco F. Bone-resorbing cells in multiple myeloma: osteoclasts, myeloma cell polykaryons, or both? Oncologist 2009; 14(3): 264-75.
5- Terpos E, Sezer O, Croucher P, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease and proteasome inhibition therapies. Blood 2007; 110(4): 1098-104.
6- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. N Engl J Med 2004; 351: 1860-73.
7- Terpos E. Biochemical markers of bone metabolism in multiple myeloma. Cancer Treat Rev 2006; 32 Suppl 1: 15-9.
8- Dib IE, Gressier M, Salle V, Mentaverri R, Brazier M, Kamel S, *et al*. Multiple myeloma cells directly stimulate bone resorption in vitro by down-regulating mature osteoclast apoptosis. Leuk Res 2008; 32(8): 1279-87.
9- Middela S, Kanse P. Nonsecretory multiple myeloma. Indian J Orthop 2009; 43(4): 408-11.
10- van Marion AMW, Lokhorst HM, van den Tweel JG. Pathology of multiple myeloma. Current Diagnostic Pathology 2003; 9(5): 322-7.
11- Joan Bladé, Laura Rosiñol. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. Best Pract Res Clin Haematol 2005; 18(4): 635-52.
12- Bommert K, Bargou RC, Stühmer T. Signalling and survival pathways in multiple myeloma. Eur J Cancer 2006; 42(11): 1574-80.
13- Liebisch P, Döhner H. Cytogenetics and molecular cytogenetics in multiple myeloma. Eur J Cancer 2006; 42(11):1520-9.
14- Pratt G. Molecular aspects of multiple myeloma. Mol Pathol 2002; 55(5): 273-83.
15- Bataille R , Jégo G, Robillard N, Barillé - Nion S, Harousseau JL, Moreau P, *et al*. The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. Haematologica 2006; 91(9): 1234-40.
16- Brito JL, Walker B, Jenner M, Dickens NJ, Brown NJ, Ross FM, *et al*. MMSET deregulation affects cell cycle progression and adhesion regulons in t(4;14) myeloma plasma cells. Haematologica 2009; 94(1): 78-86.
17- Giuliana Cassinelli *et al.* Concomitant downregulation of proliferation/survival pathways dependent on FGF-R3, JAK2 and BCMA in human multiple myeloma cells by multi-kinase targeting. Biochemical Pharmacology, Volume 78, Issue 9, 1 November 2009, Pages 1139-1147.
18- Reece DE. Management of multiple myeloma: The changing landscape. Blood Rev 2007; 21(6): 301-14.
19- Yin T, Li L. The stem cell niches in bone. Clin Invest 2006; 116(5): 1195-201.
20- Basak GW, Srivastava AS, Malhotra R, Carrier E. Multiple myeloma bone marrow niche. Curr Pharm Biotechnol 2009; 10(3): 345-6.
21- Matayoshi A, Brown C, DiPersio JF, Haug J, Abu-Amer Y, Liapis H, *et al*. Human Blood-mobilized hematopoietic precursors differentiate into osteoclasts in the absence of stromal cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93(20): 10785-90.
22- Roodman GD. Cell biology of the osteoclast. Exp Hematol 1999; 27(8): 1229-41.
23- Qiang YW, Shaughnessy JD Jr, Yaccoby S. Wnt3a signaling within bone inhibits multiple myeloma bone disease and tumor growth. Blood 2008; 112(2): 374-82.
24- Oyajobi BO. Multiple myeloma/hypercalcemia. Arthritis Res Ther 2007; 9 Suppl 1: S4.
25- Aggarwal R, Ghobrial IM, Roodman GD. Chemokines in multiple myeloma. Exp Hematol 2006; 34(10): 1289-95.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

26- Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. Orphanet J Rare Dis 2009; 4:5.
27- Edwards CM, Zhuang J, Mundy GR. The pathogenesis of the bone disease of multiple myeloma. Bone 2008; 42(6): 1007-13.
28- Martin TJ. Paracrine regulation of osteoclast formation and activity: milestones in discovery. J Musculoskelet Neuronal Interact 2004; 4(3): 243-53.
29- Soysa NS, Alles N. NF-kappaB functions in osteoclasts. Biochem Biophys Res Commun 2009; 378(1): 1-5.
30- Terpos E, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease: pathophysiology and management. Ann Oncol 2005; 16(8): 1223-31.
31- Baydar D, Amin MB, Epstein JI. Osteoclast-rich undifferentiated carcinomas of the urinary tract. Mod Pathol 2006; 19(2): 161-71.
32- Long MW, Robinson JA, Ashcraft EA, Mann KG. Regulation of human bone marrow-derived osteoprogenitor cells by osteogenic growth factors. J Clin Invest 1995; 95(2): 881-7.
33- Gronthos S, Zannettino AC, Graves SE, Ohta S, Hay SJ, Simmons PJ, *et al*. Differential cell surface expression of the STRO-I and alkaline phosphatase antigens on discrete developmental stages in primary cultures of human bone cells. J Bone Miner Res 1999; 14(1): 47-56.
34- Hanada K, Dennis JE, Caplan AI. Stimulatory effects of basic fibroblast growth factor and bone morphogenetic protein-2 on osteogenic differentiation of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells. J Bone Miner Res 1997; 1606-14.
35- Blanquaert F, Delany AM, Canalis E. Fibroblast growth factor-2 induces hepatocyte growth factor/scatter factor expression in osteoblasts. Endocrinology 1999; 140(3): 1069-74.
36- Grano M, Galimi F, Zambonin G, Colucci S, Cottone E, Zallone AZ, *et al*. Hepatocyte growth factor is a coupling factor for osteoclasts and osteoblasts in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93(15): 7644-8.
37- Yin JJ, Mohammad KS, Käkönen SM, Harris S, Wu-Wong JR, Wessale JL, *et al*. A causal role for endothelin-I in the pathogenesis of osteoblastic bone metastases. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100(19): 10954-9.
38- Erlebacher A, Filvaroff EH, Ye J-Q, Derynck R. Osteoblastic responses to TGF-β during bone remodeling. Mol Biol Cell 1998; 9(7): 1903-18.
39- Taichman RS, Emerson SG. The role of osteoblasts in the hematopoietic microenvironment. Stem Cells 1998; 16(1): 7-15.
40- Ahmed N, Khokher MA, Hassan HT. Cytokine-induced expansion of human CD34+ stem/progenitor and CD34+CD41+ early megakaryocytic marrow cells cultured on normal osteoblasts. Stem Cells 1999; 17(2): 92-9.
41- Gehron Robey P, Young MF, Flanders KC. Osteoblasts synthesize and respond to transforming growth factor-type β (TGF-beta) in vitro. J Cell Biol 1987; 105(1): 457-63.
42- Sezer O. Myeloma bone disease: recent advances in biology, diagnosis, and treatment. Oncologist 2009; 14(3): 276-83.
43- Corre J, Mahtouk K, Attal M, Gadelorge M, Huynh A, Fleury-Cappellesso S. Bone marrow mesenchymal stem cells are abnormal in multiple myeloma. Leukemia 2007; 21(5): 1079-88.
44- Jakob C, Sterz J, Zavrski I, Heider U, Kleeberg L, Fleissner C, *et al*. Angiogenesis in multiple myeloma. Eur J Cancer 2006; 42(11): 1581-90.
45- Heider U, Fleissner C, Zavrski I, Kaiser M, Hecht M, Jakob C, Sezer O. Bone markers in multiple myeloma. Eur J Cancer 2006; 42(11): 1544-53.
46- Abroun S, Ishikawa H, Tsuyama N, Liu S, Li FJ, Otsuyama K, *et al*. Receptor synergy of interleukin-6 (IL-6) and insulin-like growth factor-I in myeloma cells that highly express IL-6 receptor alpha [corrected]. Blood 2004; 103(6): 2291-8.
47- Kawano MM, Ishikawa H, Tsuyama N, Abroun S, Liu S, Li FJ, *et al*. Growth mechanism of human myeloma cells by interleukin-6. Int J Hematol 2002; 76 Suppl 1: 329-33.
48- Sprynski AC, Hose D, Caillot L, Réme T, Shaughnessy JD Jr, Barlogie B, *et al*. The role of IGF-1 as a major growth factor for myeloma cell lines and the prognostic relevance of the expression of its receptor. Blood 2009; 113 (19): 4614-26.
49- Vacca A, Ribatti D. Bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. Leukemia 2006; 20(2): 193-9.
50- Mahmoud MS, Huang N, Nobuyoshi M, Lisukov IA, Tanaka H, Kawano MM. Altered expression of Pax-5 gene in human myeloma cells. Blood 1996; 87(10): 4311-5.
51- Ishikawa H, Tsuyama N, Mahmoud MS, Fujii R, Abroun S, Liu S, *et al*. CD19 expression and growth inhibition of tumours in human multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2002; 43(3): 613-6.
52- Shamsasenjan K, Otsuyama K, Abroun S, Iqbal MS, Mahmoud MS, Asaoku H, Kawano MM. IL-6-induced activation of MYC is responsible for the down-regulation of CD33 expression in CD33+ myeloma cells. Int J Hematol 2009; 89(3): 310-8.
53- Haylock DN, Nilsson SK. Osteopontin: a bridge between bone and blood. Br J Haematol 2006; 134(5): 467-74.
54- Ishikawa H, Mahmoud MS, Fujii R, Abroun S, Kawano MM. Proliferation of immature myeloma cells by interleukin-6 is associated with CD45 expression in human multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2000; 39(1-2): 51-5.
55- Ishikawa H, Tsuyama N, Abroun S, Liu S, Li FJ, Otsuyama K, *et al*. Interleukin-6, CD45 and the src-kinases in myeloma cell proliferation. Leuk Lymphoma 2003; 44(9): 1477-81.
56- Van Riet I, De Waele M, Remels L, Lacor P, Schots R, Van Camp B. Expression of cytoadhesion molecules (CD56, CD54,CD18 and CD29) by myeloma plasma cells. Br J Haematol 1991; 79(3): 421-7.
57- Chen L, Sanderson RD. Heparanase regulates levels of syndecan-1 in the nucleus. PLoS One 2009; 4(3): e4947
58- Al-Quran SZ, Yang L, Magill JM, Braylan RC, Douglas-Nikitin VK. Assessment of bone marrow plasma cell infiltrates in multiple myeloma: the added value of CD138 immunohistochemistry. Hum Pathol 2007; 38(12): 1779-87.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

59- Bataille R, Robillard N, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Moreau P. CD221 (IGF-1R) is aberrantly expressed in multiple myeloma, in relation to disease severity. Haematologica 2005; 90(5): 706-7.
60- Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. J Clin Invest 2006; 116(5): 1202-9.
61- Kochegarov A. Small molecules for stem cells. Expert Opin Ther Pat 2009; 19(3): 275-81.
62- Peterlik M, Grant WB, Cross HS. Calcium, vitamin D and cancer. Anticancer Res 2009; 29(9): 3687-98.
63- Pearse RN. Wnt antagonism in multiple myeloma: a potential cause of uncoupled bone remodeling. Clin Cancer Res 2006; 12(20 Pt 2): 6274s-6278s.
64- Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. J Clin Invest 2006; 116(5): 1202-9.
65- Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. Organogenesis 2008; 4(2): 68-75.
66- Desplanques G, Giuliani N, Delsignore R, Rizzoli V, Bataille R, Barillé-Nion S. Impact of XIAP protein levels on the survival of myeloma cells. Haematologica 2009; 94(1): 87-93.
67- Available from: http:// www. cellsignal. com/ reference/pathway/images/Jak_Stat_IL_6.jpg
68- Giuliani N, Mangoni M, Rizzoli V. Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in multiple myeloma: identification of potential therapeutic targets. Exp Hematol 2009; 37(8): 879-86.
69- Martin TJ. Paracrine regulation of osteoclast formation and activity: milestones in discovery. J Musculoskelet Neuronal Interact 2004; 4(3): 243-53.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

Review Article

Cellular and molecular aspects of Multiple Myeloma

Abroun S.[1], Saki N.[2]

[1]Department of Hematology and Blood Banking , Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
[2]Department of Clinical laboratory Sciences and Thalassemia, Hemoglobinopathy Research Center, Faculty of Medical Sciences, Jondishapor University, Ahvaz, Iran

Abstract

Background and Objectives

Multiple Myeloma (MM) is a plasma cell disorder witch accounts for about 10% of all hematologic cancers; 99% of patients diagnosed are older than 40 years of age. The aim of this study is to evaluate the recognized cellular and molecular factors effective on the emergence and development of MM.

Materials and Methods

In the present study, 150 articles about genetic translocation, osteoclast and osteoblast cells, chemokines, signaling pathways, and Multiple Myeloma published in recent years were firstly selected to be reviewed. Out of this number, 69 which applied to cellular and molecular biology of MM were selected to be studied.

Results

Bone lesions and pathological fractures are the most important complications of Multiple Myeloma. Recurrent infection, renal insufficiency, hyperproteinemia, amyloidosis, hypercalcemia, decrease of alkaline phosphatase, and osteocalcin are other complications which are mostly caused by cell-cell interaction, chemokine, and immunoglobulin signal induction.

Conclusions

The results show that infiltration of tumor cells like myeloma cells is due to secretion of some factors from BM cells as well as the presence of calcium and iron whose concentration is high in BM.

Key words: Multiple Myeloma, Osteoclast, Osteoblasts
Sci J Iran Blood Transfus Org 2010; 7(3): 183-195

Received: 6 Jan 2010
Accepted: 29 May 2010

Correspondence: Abroun S., PhD of Hematology. Assistant Professor of Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University.
P.O.Box: 14155-331, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 82883860; Fax : (+9821) 22301308
E-mail: *abroun@modares.ac.ir*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]